

Helsinki 12.04.99

FI 99/167 5

ETUOIKEUSTODISTUS
P R I O R I T Y D O C U M E N T

REC'D 19 JUL 1999

WIPO PCT



Hakija
Applicant

1. KHOMUTOV, Alexei R.
Moskow, RU
2. YAKOVLEV, Dmitry Y.
Moskow, RU
3. KHOMUTOV, Radii M.
Moskow, RU
4. KORPELA, Timo
Turku, FI

Patentihakemus nro
Patent application no

980489

Tekemispäivä
Filing date

04.03.98

Kansainvälinen luokka
International class

C 08B

Keksinnön nimitys
Title of invention

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

"Syklodekstriinin uudet johdannaiset"
(Novel derivatives of cyclodextrins)

Täten todistetaan, että oheiset asiakirjat ovat tarkkoja
jäljennöksiä patentti- ja rekisterihallitukselle alkuaan
annetuista selityksestä, patenttivaatimuksista, tiivistelmästä
ja piirustuksista.

This is to certify that the annexed documents are true copies
of the description, claims, abstract and drawings originally
filed with the Finnish Patent Office.

Pirjo Kaila
Pirjo Kaila
Tutkimussihteeri

Maksu 335,- mk
Fee 335,- FIM

Osoite: Arkadiankatu 6 A
Address: P.O.Box 1160
FIN-00101 Helsinki, FINLAND

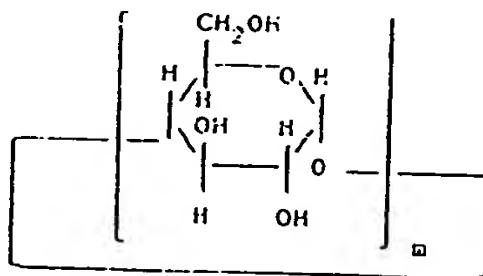
Puhelin: 09 6939 500
Telephone: + 358 9 6939 500

Telefax: 09 6939 5204
Telefax: + 358 9 6939 5204

SYKLODEKSTRIINIEN UUDET JOHDANNAISET

Keksintö koskee syklodekstriinien ennen tuntumattomien kemiallisten johdannaisten rakennetta ja valmistusta. Uudet johdannaiset omaavat joukon käyttökelpoisia ominaisuuksia, jotka tekevät ne soveltuviaksi käytettäväksi kompleksoivina tai liuottavina aineina, karbonyyli-reagensseina, katalyytteinä tai lähtöaineina valmistetessa farmaseuttisessa teollisuudessa, kosmetiikassa, maataloudessa tai tieteellisissä laboratorioissa käytettäviä tuotteita.

α -, β - ja γ -syklodekstriinit (α -CD, β -CD ja γ -CD) ovat syklisiä oligosakkarideja sisältäen 6, 7 tai vastaavasti 8 glukopyranoosiyksikköä, jotka ovat liittyneet toisiinsa α -(1-4)-sidoksilla:



$m=6 \quad \alpha\text{-CD}$
 $m=7 \quad \beta\text{-CD}$
 $m=8 \quad \gamma\text{-CD}$

Syklodekstriinit (nk. isännät) voivat sijoittaa keskellä sijaitseviin onkaloihinsa tiettyjä molekyylejä tai niiden osia (nk. vieraita). Isäntä- ja vierasmolekyylin välille muodostuneet ei-kovalenttiset reversiibelit adduktit ("adducts") tai inkluusiokompleksit voivat voimakkaasti muuttaa alkuperäisten vierasmolekyylien ominaisuuksia monin tavoin, kuten lisätä liukoisuutta, alentaa haihtuvutta, suojella kemiallisilta tai valon katalysoimilta reaktioilta, muuttaa kompleksoituneiden lääkeaineiden absorptiokohtaa suolistossa jne.

Alkuperäisiä CD:ja voidaan modifioida kovalenttisesti joukkolla reagensseja ja saada aikaan kemiallisia johdannaisia. Johdannaiset voivat yleensä sitoa samanlaisia vierasyhdisteitä kuin alkuperäiset CD:t, mutta kompleksi-

en ominaisuudet voivat olla muuttuneet. Kuvaus CD-johdannisten synteesestä ja sekä alkuperäisten että muunneltujen syklodekstriininien inkluusiokompleksien ominaisuuksista on esitetty esimerkiksi julkaisuissa Croft, A.P. & Bartsch, R.A. "Synthesis of Chemically Modified Cyclodextrins", Tetrahedron, 1983, V. 39, no 9, ss. 1417-1471 ja Szejtli, J. "Cyclodextrin Technology", Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1988, ss. 1-450. Julkaisusta J. Med. Chem., 34 (7) 2301 (1991) tunnetaan HIV-aktiivisia CD-johdannaisia.

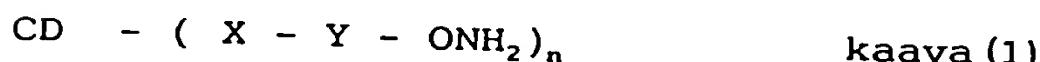
Joillakin β -CD johdannaisilla on korkeampi liukoisuus kuin alkuperäisellä yhdisteellä ja tätten ne ovat usein parempia kompleksantteja ja liukoisuutta edistäviä aineita. β -CD:n kemiallisten johdannisten potentiaalia lisää β -CD:n alhainen hinta lähtöaineena verrattuna α - ja γ -CD:iin. Päinvastoin kuin β -CD, kalliimmat α - ja γ -CD ovat sinällään vesiliukoisia ja niitä voidaan käyttää tiettyihin tarkoituksiin ilman kemiallisen johdannaisen valmistusta. Tätä kuvaaa suuri joukko julkaisuja, joissa kuvataan niiden komplekseja erilaisten vierasyhdisteiden, kuten steroidihormonien, kolesterolin tai sen johdannisten sekä eräiden lääkeaineiden kanssa. Sopivasti alkyloidut tai hydroksialkyloidut γ -CD:t ovat myös hyviä kompleksantteja sillä niiden inkluusiokompleksit eivät saostu edes korkeissa väkevyyksissä kuten on esitetty patentissa EP 06792.

Monet julkaisut käsittelevät CD:ien kemiallisten johdannisten synteesejä ja johdannisten käyttöä erilaisiin tarkoituksiin (katso esimerkiksi Szejtli, J. "Cyclodextrin Technology", 1988), mikä osoittaa selvästi CD-johdannisten merkityksen.

Tämä keksintö kuvaaa uusia, spesifisiä funktioita omaavia CD-johdannaisia, jotka sisältävät amino-oksiryhmän ($\text{H}_2\text{NO}-$) kovalenttisesti liittyneenä CD:n glukopyranoosiyksikköön.

Näillä johdannaisilla on ennen tunnetuista CD-johdannaisista merkittävästi poikkeavia ominaisuuksia ja ne laajentavat täten CD:ien käyttöaloja. Tämä keksintö kuvaa myös mainittujen uusien CD-johdannaisten valmistuksen ja käytön sellaisenaan tai kompleksituina vierasmolekyyleihin tai edelleen kemiallisesti modifioituina.

Tämä keksintö koskee ennen tuntemattomia α -, β - ja γ -CD:ien kemiallisia johdannaisia, jotka sisältävät toiminnallisen amino-oksiryhmän ($\text{H}_2\text{NO}-$) liittyneenä CD-ytimeen ja joilla on yleinen rakenne 1:



missä CD on mono- tai polydeoksi α -, β - tai γ -CD, jonka 6-, 3- ja/tai 2-asemassa on amino-oksifunktion sisältävä ryhmä ja missä Y on yhdistävä molekyyli (linkkeri) liittyneenä deoksi-CD:iin X:n kautta, jossa X on suora sidos, tai funktionaalinen ryhmä tai atomi, joka tarvitaan liittämään linkkeri Y:n ja deoksi-CD:n toisiinsa, jolloin Y on suora sidos kun X on suora sidos. Kokonaisluku n on joko yksi tai suurempi mutta se ei voi olla suurempi kuin 18, 21 ja 24 α -, β - ja vastaavasti γ -CD:lle.

Tämä keksintö koskee myös kaavan 1 yhdisteitä, joissa amino-oksiryhmä on suojatussa muodossa, erityisesti 1-etoksietylideniamino-oksiryhmänä, $-\text{O}-\text{N}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{OC}_2\text{H}_5$, tai asetonioksiimiryhmänä, $-\text{O}-\text{N}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$.

Kaavan 1 mukaiset amino-oksi-CD:t sisältävät mieluiten yhden tai useamman H_2NO -ryhmän liittyneenä 6-hydroksiryhmiin (katso esimerkit I-IV). Käyttäen hyväksi primaari- ja sekundaarihydroksyylihydraatinen erilaisia reaktiivisuuskia (primaarihydroksyylit ovat reaktiivisempia kuin sekundaarihydroksyylit), ja tarvittaessa sopivasti suojuettuja hydroksyylihydraateja, voidaan kohdistaa reaktiot erik-

seen CD-molekyylien "yläosan" (primaari-) tai "alaosan" (sekundaari-) hydroksyyleihin (kts. Croft et al., supra). Nämä jälkimmäiset tyypit voivat olla tärkeitä silloin kun syntetisoidaan keinotekoisia reseptoreita, kantaja-aineita tai katalyyttejä, jotka perustuvat CD-ytimeen.

Kaavan 1 yhdisteessä CD on mono- tai polydeoksi α -, β - tai γ -syklodekstriini. Näissä yhdisteissä yksi tai useampi CD:n hydroksiryhmä asemissa 6, 3 ja/tai 2 on korvattu ($X-Y-ONH_2$) fragmentilla ja erityisesti yksi tai useampi sekundaarinen hydroksiryhmä yhdessä primaarihydroksiryhmiän kanssa voi myös olla korvattu ($X-Y-ONH_2$)-fragmentilla. Keksinnön mukainen amino-oksiryhmiä sisältävä yhdiste voi mahdollisesti sisältää lisäsubstituentteja. Amino-oxsi-CD:ssä yksi tai useampi hydroksiryhmä 6-, 3-, ja/tai 2-asemassa voi myös olla korvattu esim. H_2N- , $HS-$, $-COOH-$, alkoxi-, kuten C_1-C_6 -alkoxi-, aryyliksi-, aryyli-, joka on mieluiten fenyli, bentsyyli tai tolyyli, tai asyylioksiryhmillä, jossa asyyli on mieluiten peräisin C_1-C_6 -karboksylihaposta tai bentsoehaposta. Alkyyli-, aryyli- ja asyylioksiryhmät voivat sisältää muita funktioalaisia ryhmiä kuten H_2N- , $HS-$, $HOOC-$ jne. rakenteessaan kuten sivuketjussa tai aromaattisessa renkaassa.

Y on "linkkeri, tai linkkeriryhmä" ja toimii siltana amino-oksiryhmän (H_2NO-) ja déoksi-CD:n välillä. Tavallisesti Y on alkyleeni, alkenyleeni, joka sisältää yhden tai useamman kaksoissidoksen, joka voi olla yksittäinen tai konjugoitu, alkynyleeni, joka sisältää yhden tai useaman kolmoissidoksen, joka voi olla yksittäinen tai konjugoitu, tai aryleeni- tai arylalkyleenifragmentti, missä aryyli voi olla substituoitu tai substituoimaton, kuten fenyleeni. Alkyleeni-, alkenyleeni-, alkynyleeni-fragmentit voivat olla suoria tai haarautuneita ja sisältävät mieluiten 2-12 C-atomia ketjussa. Yksi tai useampi ketjun jäsenistä (metyleeniryhmistä) voi olla korvattu $-NH-$, $=N-O-$, $-O-$, $-S-$, $-S-S-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)O-$, $-OP(O)(OH)O-$,

-S(O)-, SO₂-, -CHR-ryhmillä, missä R on mieluiten alkyyli, aryyli, -OR', -NH₂, -NHR', -NR'₂, -OH, -COOH, tai -ONH₂-ryhmä ja missä R' on alkyyli, aryyli tai asyyli. Kun R ja R' ovat aryylejä, ne ovat mieluiten fenyyli, aryylialem-pialkyyli, kuten bentsyyli tai tolyyli.

X on mieluiten -O-, -S-, -NH-, -NR"-, -OCO-, -NH-O-, =NO-, -NHC(O)-, -OP(O)(OH)-, -R"C=NO-, missä R" tarkoittaa alkyyliä.

10

Kun R, R' ja R" tarkoittavat alkyyliä, ne ovat mieluiten lineaarisia tai haarautuneita C₁-C₆-alkyylejä, tarkoittessaan asyyliä ne ovat mieluiten johdettuja lineaarisista tai haarautuneista C₁-C₆-karboksylihapoista tai bentsoehaposta.

15

Edullisissa kaavan 1 yhdisteissä Y on alkyleeni tai 2-12 alkenyleeni, jossa on 2-12, mieluiten 2-6 C-atomia, missä yksi tai useampi ketjun jäsenistä voi olla korvattu ryhmällä -NH-, =N-O-, -O-, -S-, -C(O)NH-, -C(O)O-, tai -CHR₁, missä R₁ on metyyli, etyyli tai propyyli ja X on -O-, -S-, -NH-, -OC(O)- tai -NH-O-.

20

Kaavan 1 yhdisteet ovat heikkoja emäksiä (tavallisesti H₂NO-ryhmän pK on välillä 4,0-6,0) ja niiden liukoisuus on erilainen alkuperäisiin CD₃-molekyyliihin verrattuna. Kuten pK-arvot osoittavat, on olemassa ainutlaatuinen mahdollisuus säädellä kaavan 1 mukaisten yhdisteiden ionista tilaa liuottimen happamuudella lähellä fysiologista pH-alueutta. Siten alhainen pH suosii ionisten vierasmolekyylien kompleksaatiota kun taas korkeammat pH-arvot suosivat ei-ionisten vuorovaikutusten esiintymistä isäntä- ja vierasmolekyylin välillä. Vastaavantapaisilla yhdisteillä, jotka sisältävät alkyliaminoryhmää, protonaatio/deprotonaatio tapahtuu vain noin pH-arvoissa 10 (Boger, J. et al., Helv.Chim.Acta, 1978, V.61, ss. 2190-2218).

30

35

Kaavan 1 yhdisteet ovat karbonyylireagensseja kuten muut O-substituoidut hydroksyyliamiinit. Ne reagoivat nopeasti ja kvantitatiivisesti erilaisten aldehydien ja ketonien kanssa muodostaen oksiimeja, joilla on korkea pysyvyys vesiliuoksessa laajalla pH-alueella. Nämä amino-oxi-
5 CD:ien ominaisuudet tekevät mahdolliseksi lukuisen CD-johdannaisten synteesit kaavan 1 mukaisten lisäksi: esimerkiksi CD:ien immobilisoinnin kiinteisiin kantaja-aineisiin ja niiden jatkokäytön erilaisten tärkeiden yhdisteiden, kuten farmaseuttisten aineiden stereoisomeerien
10 kromatografiassa. Lisäksi oligo- ja polymeerisiä aineita saadaan helposti yksivaiheisesti antamalla dialdehydien tai diketonien reagoida di- tai polysubstituoitujen amino-oxi-CD:ien kanssa vesiliuoksessa. Sellaiset oligo-
15 tai polymeeriset materiaalit ovat edullisia käyttää puoliläpäisevinä tai stereoselektiivisinä kalvoina, pitkäaikaisesti vapauttavina lääkeaineiden kantaja-aineina, tai saniteetti-, kosmetiikka- tai maatalousaineissa. Edelleen amino-oxiryhmien kemiallis-reaktiiviset ominaisuudet mahdollistavat tiettyjen fysiologisesti aktiivisten, erittäin reaktiivisten aldehydien ja ketonien - kuten esimerkiksi steroidien, prostaglandiinien ja vitamiinien - CD-kompleksien stabiloinnin ankkuroimalla ne oksimisidoksen kautta CD:iin isäntä-vieras vuorovaikutukseen liittyvän stabilisaation lisänä. Koska stabilisaatiovaiketus on kumulatiivinen (ei additiivinen), molekyylikompleksaation suojaava vaiketus voi ratkaisevasti parantua.
20
25
30 Inkluusiokomplekseja yleensä voidaan lisäksi stabiloida muodostamalla oksiimi sopivan aldehydin tai ketonin kanssa. Tässä tapauksessa muodostuu ensin inkluusiokompleksi, joka saatetaan sitten reagoimaan aldehydin tai ketonin kanssa inkluusiokompleksi-oxiimin muodostamiseksi. Steerinen este onkalon suulla voi siten estää kompleksin dissosioitumista.
35

Vaikka oksiimisidos on stabiili vesiliuoksissa, erityisesti ääri-pH:issa, se voi hitaasti hajota. Tätä ominaisuutta voidaan käyttää hyväksi amino-oksi-CD:iin kiinnitettyjen lääkeaineiden hitaassa vapauttamisessa esim. mahalaukussa tai suolistossa.

5

Koska amino-oksi-CD:t ovat karbonyylireagensseja, ne voivat inhiboida tiettyjä metabolian avainentsyyymejä soluisissa, kuten PLP-, pyruvaatti- ja ketobutyraatti-riippuvaisia entsyyymejä. Inhibition voimakkuus riippuu koentsyymin affineetista proteiiniin.

10

15

20

25

CD-molekyyliin kiinnittyneet amino-oksiryhmät(t) merkitsevät, että nämä yhdisteet kykenevät reagoimaan suoraan sytidiinin ja adenosiinin kanssa kuten muutkin O-substituoidut hydroksyyliamiinit. Tämä osoitettiin kaavan 1 mukaisten amino-oksi-CD:ien reaktiolla 4-tiourasiilin, 6-merkaptopuriiniribosidin tai näiden johdannaisten kanssa, sekä myös itse sytidiineillä (katso esimerkit XIII ja XIV). Näin ollen kaavan 1 yhdisteet voivat olla hyödyllisiä nukleotidien, nukleosidien, emästen, nukleosidikoentsyyymien ja nukleiinihappojen modifioinnissa, kuten amino-oksi-CD:ien nukleotidi- ja nukleosidipyrimidiini- ja -puriinijohdannaisten valmistuksessa, jossa pyrimidiini ja puriini ovat edullisimmin sytosiini tai adeniini sellaisenaan, tai vastaavien johdannaisten muodossa.

30

35

Neutraalissa ja heikosti happamassa pH:ssa kaavan 1 yhdisteen amino-oksiryhmät ovat protonoimattomassa muodossa. Protonoimattomat amino-oksiryhmät ovat voimakkaita nukleofiilejä, jotka kykenevät reagoimaan aktivoituneen karboksyyliiryhmän (esterit, aktivoitut esterit, sekä-anhydridit, anhydridit jne.) kanssa jopa vesiliuoksissa muodostaen stabiileja hydroksaamihappoja. Näillä voi olla uusia hyödyllisiä ominaisuuksia kuten kyky kompleksoida tiettyjä metalli-ioneja. Amino-oksi-CD-johdannaisten yhdistettyjä metalli-ionin kompleksaatio- ja CD-kompleksaa-

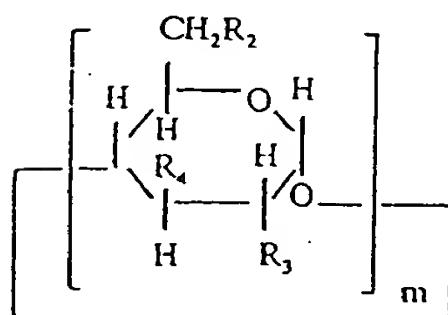
tiotoimintoja voidaan käyttää metalli-ionien talteenottoon liuoksista.

Tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden vertailu aminoryhmän sisältäviin CD:iin (Boger, J. et al., *Helv. Chim. Acta*, 1978, V.61 ss. 2190-2218) osoittaa amino-oxi-CD:ien monia etuja. Alkyyliamino-CD:ien perushaittoja ovat korkeat pK-arvot, mitkä tekevät välittämättömäksi alkaliset reaktio-olosuhteet jatkoreaktioissa ja amino-ja aldehydi- tai ketoryhmien välisen Schiffin emässidoksen alhaisen stabiilisuuden vesiliuoksissa.

Amino-oksiryhmien ($\text{H}_2\text{NO}-$) suuri nukleofiilisyys ja ryhmän helppo synteesi CD-molekyylien eri kohtiin käyttäen erilaisia linkkereitä tekee amino-oxi-CD:t ja niiden johdannaiset lupaaviksi valmistettaessa katalyyttisesti aktiivisia CD:ja.

Kaavan 1 yhdisteitä voidaan valmistaa eri tavoin, ja tämä keksintö koskee myös uusien kaavan 1 mukaisten yhdisteiden valmistusmenetelmiä. Näitä menetelmiä ovat:

a) Kaavan 3 mukaisen vastaavan CD-johdannaisen alkylointireaktiivisesti substituoidun amino-oxijohdannaisen kanssa, missä amino-oksiryhmä on suojattu, kuten esimerkiksi kaavan (3') mukaisen yhdisteen kanssa:



(3)

 $Z - Y - \text{ON}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{W}$ (3')

missä R_2 , R_3 ja R_4 ovat toisistaan riippumatta hydroksylyryhmä tai substituentti, joka on kuten määriteltiin edellä keksinnön mukaisten amino-oxi-CD:ien yhteydessä

(katso myös Croft et al., *supra*) ja joka on tyypillisesti substituoimaton alkoksi, kuten C₁-C₆-alkoksi, tai arylliaksi kuten fenyylili-, bentsyyili-, tolyyili- tai asyylliaksi, ja mikäli näillä substituenteilla on funktionaalisia ryhmiä ne ovat tarvittaessa suojattuina, ja jolloin ainakin yksi asemista 6, 3 ja/tai 2 sisältää hydroksiryhmän, mieluiten 6-hydroksiryhmän, W tarkoittaa ryhmää -OC₂H₅ tai -CH₃, m ja Y ovat kuten määritelty edellä ja Z on reaktiivinen ryhmä, kuten Cl, Br, I, tosyyli, mesyyli tai epoksiryhmä, ja mahdollisesti suojaavan ryhmän/ryhmen poisto. Tässä tapauksessa saadaan kaavan 1 yhdiste, missä X on O. Kun W on OC₂H₅ yllä olevassa kaavassa, yhdiste (3) on suojattu 1-etoksietylideniamino-oksijohdannaisena, ja kun W on CH₃, asetonioksiimijohdannaisena.

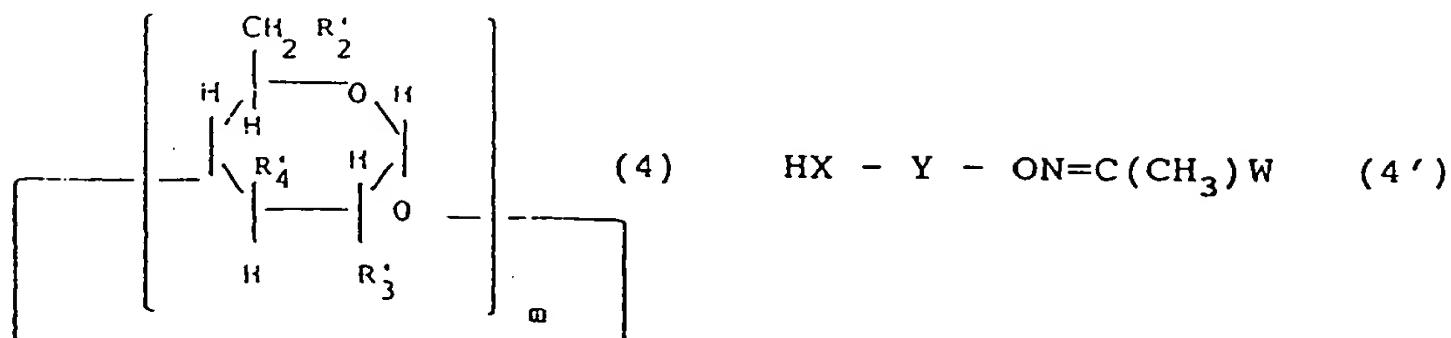
15

Sopivia yhdisteitä (3') ovat esimerkiksi 4-(etoksietylideniamino-oksi)bromobuteeni-2, etyyli-N-(ω -jodoalkylliaksi)asetimidaatti, 3-(etoksietylideniamino-oksi)-2-bromopropionihappojen natriumsuola jne. Yhdisteitä (3') käytetään alkalisissa vesiliuoksissa, käyttäen esim. alkaali- tai maa-alkalimetalleja tai niiden hydridejä, hydroksideja, oksideja, karbonaatteja ja vetykarbonaatteja, tai kvaternäärisia ammoniumsuoloja, mono-, di- ja trialkylamiineja, joissa on alempia (C₁ - C₄) lineaarisia tai haarautuneita alkyyliiryhmiä, jotka ovat samoja tai erilaisia, alkalisissa vesi-örgaaninen liuos -seoksissa (orgaaninen liuotin voi olla esimerkiksi alempi alkoholi (1-4 C), dioksaani, tetrahydrofuraani, glyymi, sellosolvi, dimetyylisulfoksiidi, dimetyyliformamidi), tai nestemäisessä ammoniakissa lämpötiloissa, jotka ovat korotetuista (noin 100°C tai korkeampi) normaaleihin. Substituutioaste riippuu reaktio-olosuhteista ja tuotteissa voi olla joko vain muutamia primaarisia hydroksyylejä substituoituina tai myös sekundaarisia hydroksiryhmiä voi olla mukana reaktiossa.

b) Kaavan (4) mukaisen aktivoitun CD-johdannaisen alky-

lointi kaavan (4') mukaisen, funktionaaliseksi substituoidun hydroksyliamiinin kanssa,

5



10

15

20

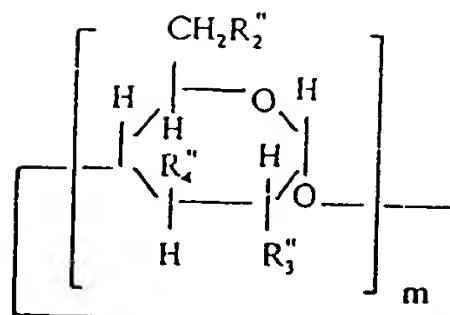
jonka amino-oksiryhmä on suojattu ja jossa R'_2 , R'_3 , ja R'_4 ovat hydroksi tai aktivoitu ryhmä kuten tosyyli, mesyyli, halogeeni, esteri, epoksidi, jotka voivat olla sidottuja linkkeriryhmän välityksellä, kuten alkyleenin, ja jossa CD-johdannainen sisältää ainakin yhden sanotun aktivoidun ryhmän, ja jossa X, Y ja W ovat kuten on määritelty edellä ja tämän jälkeen mahdollisesti suojaryh-män/ryhmien poisto. Tässä reaktiossa saadaan amino-oxi-CD-johdannaisia, missä X ei ole vain O vaan myös esimerkiksi rikki tai iminoryhmä.

Sopivia kaavan (4') mukaisia yhdisteitä ovat esimerkiksi etyyli-N-(ω -merkaptoalkyylioksi)-asetimidaatti, etyyli-N-(ω -aminoalkyylioksi)asetimidaatti tai itse etyyli-N-hydrosiasetimidaatti.

Erään suoritusmuodon mukaisesti yksi tai useampi sekundaarista hydroksiryhmistä CD-johdannaisessa voi olla substituoimatona tai substituoituna muillakin kuin mainituilla aktivoituilla ryhmillä, kuten niillä, joita on kuvattu edellä keksinnön mukaisten amino-oxi-CD:ien yhteydessä ja jotka tarvittaessa ovat suojatuissa muodossa.

c) Modifioimalla funktionaaliseksi substituoituna CD-johdannainen, jolla on kaava (5):

5



missä ainakin yksi ryhmistä R''_2 , R''_3 ja R''_4 , tarkoittaa
10 tioli-, amino-, karboksi-, jne. ryhmää mahdollisesti lii-
tettynä suoraan deoksi-CD-ytimeen (tioli-, amino-, jne.
deoksi-CD-johdannaiset on kuvattu julkaisussa Croft et
al., *supra*), tai alkyleenioksi- tai asyylioksiryhmiä,
15 jotka sisältävät ainakin yhden tioli-, amino-, karboksi-,
jne. ryhmän tai niiden johdannaisen, ja loput ryhmistä
ovat hydroksiryhmiä tai ne ovat kuten on määritelty kek-
sinnön mukaisten amino-oksi-CD:ien yhteydessä, tarvitta-
essa suojatuissa muodossa, jolloin tyypillisiä ryhmiä ovat
20 substituoimatona alkoksi, arylioksi tai asyylioksi, sopi-
van amino-oksisuojatun, funktionaalisesti substituoidun,
edellä esitetyn kaavan (3') mukaisen hydroksyyliamiinin
kanssa, tai

d) modifioimalla sellainen CD-johdannainen, jossa on yksi
25 tai useampi keto- tai aldehydiryhma 2-, 3- ja/tai 6-ase-
massa mahdollisesti liittyneenä edelläkuvattujen linkke-
rien välityksellä, kaavan 5' mukaisen ω,ω' -bis-amino-ok-
sialkaanin kanssa



(5')

30

missä $t = 2-12$ ja missä yksi metyleeniryhmistä voi olla
korvattu happy- tai rikkiatomilla tai -NH- tai -S-S-ryh-
millä, ja mahdollisesti poistamalla suojaryhää.

35

Ylläkuvattujen reaktioiden lähtö-CD:t ovat kaikki tunnet-
tuja kirjallisuudesta.

Amino-oksiryhmille soveltuva suojaavan ryhmän valinta on tärkeä, jotta voidaan menestyksekästi valmistaa kaavan 1 yhdisteitä. Käytimme suojaavana ryhmänä etyyli-N-hydroksiasetimidattifragmenttia tai vaihtoehtoisesti asetonioksiimia. Näin suojatut johdannaiset ovat pysyviä laajalla alueella erilaisia reaktio-olosuhteita ja muuttetaan vastaaviksi O-substituoiduiksi hydroksyyliamiineiksi happokäsittelyllä. Etoksietylidenisuojaksen tapauksessa suojaava ryhmä poistetaan 10-60 minuutissa huoneen lämpötilassa laimennetulla vahvalla hapolla, kuten hydrohalidilla, rikki-, fosfori-, typpi-, para-tolueenisulfonihapolla jne. Sen sijaan asetonioksiimisuojaksen poisto vaatii muutaman tunnin keittämistä esim. 20% p/t kloorivetyhapon kanssa.

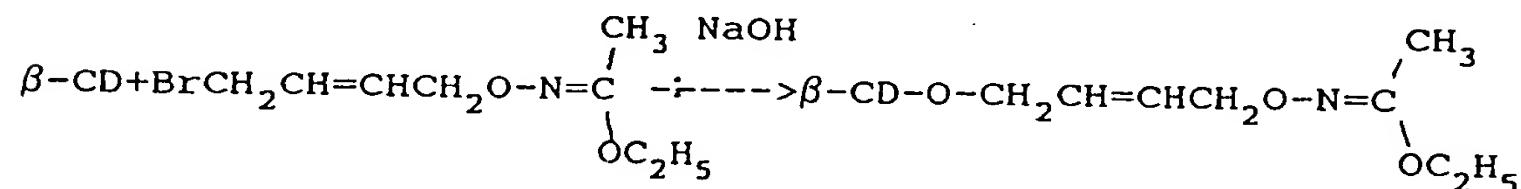
15

Keksintöä kuvataan seuraavassa esimerkein, jotka eivät kuitenkaan ole tarkoitettu rajoittamaan keksinnön piiriä.

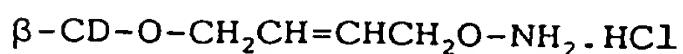
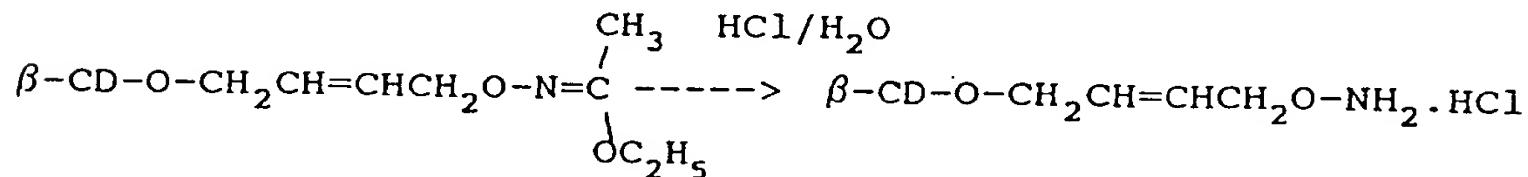
20

Esimerkki I

I. 4-amino-oxi-2-butenyyli-β-syklodekstriini hydrokloridi (I)



30



35

1. 3,1 g (14 mmoolia) 1-etoksietylideniamino-oxi-4-bromo-buteeni-2:a (Khomutov A.R. ja Khomutov R.M. (1986) Bioorgan.Khim., Russ., v.12, No. 12, ss. 1662-1674) li-

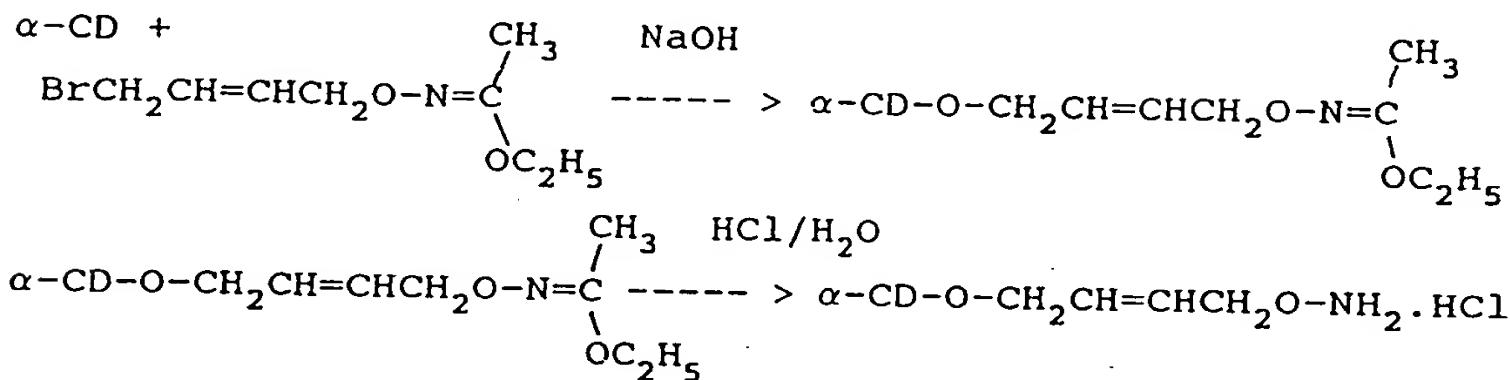
sättiin liuokseen, jossa oli 2,26 g (2 mmoolia) β -syklo-dekstriiniä 18,7 ml:ssa vettä ja 1,3 ml:ssa 10 M NaOH. Seosta kuumennettiin typpi-ilmakehässä kiehuvalta vesihanteella voimakkaasti sekoittaen kunnes pH muuttui neutraaliksi (tavallisesti 60–90 minuuttia). Jäähdytettäessä erottui öljymäinen aine. Tuote pestiin kylmällä vedellä ja liuotettiin 50 ml:aan i-propanolia ja siihen lisättiin 4 ml 5 M HCl. Inkuboitiin 30 minuuttia 20°C:ssa. Neste dekantoitiin ja jäänöksessä oleva öljy kiteytettiin absoluuttisella i-propanolilla. Sakka suodatettiin ja pestiin absoluuttisella i-propanolilla ja kuivattiin P_2O_5 /KOH:n päällä vakuumissa. Saatiin 2,80 g (90% saanto) yhdistettä (I). Amino-oksiryhmien määrä analysoitiin (Korpela, T.K ja Mäkelä M.J. (1981) Anal.Biochem. v.110, No.2, ss. 251–258) ja se oli 2,8 mmoolia/g. Alhainen määrä viittaa siihen, että vain primaariset hydroksyyliryhmät olivat reagoineet. NMR (Jeol-400; DMSO- d_6):

2. 7,7 g (35 mmoolia) 1-etoksietylideniamino-oxi-4-bromobuteeni-2:a lisättiin liuokseen, jossa oli 5,6 g (5 mmoolia) β -syklodekstriiniä seoksessa, jossa oli 70 ml vettä ja 3,4 ml 10 M NaOH ja sekoitettiin magneettisekoittimella 20°C:ssa. Kahden päivän kuluttua lisättiin 10 ml i-propanolia ja sekoitusta jatkettiin 20°C:ssa kunnes pH muuttui neutraaliksi (tavallisesti 5–8 päivää). Liuos haihdutettiin kuiviin vakuumissa, jäänösöljy pestiin kylmällä vedellä ja liuotettiin 50 ml:aan i-propanolia, jonka jälkeen lisättiin 10 ml 5,0 M HCl. Inkuboinnin jälkeen (30 minuuttia, 20°C) neste dekantoitiin ja jäänöksenä oleva öljy kiteytettiin absoluuttisella i-propanolilla. Sakka suodatettiin ja pestiin absoluuttisella i-propanolilla ja kuivattiin P_2O_5 /KOH:n päällä vakuumissa. Saatiin 3,56 g (50% saanto) yhdistettä (I). Amino-oksiryhmien määrä määritettyä kuten edellä oli 2,26 mmoolia/g. NMR-tulokset identtiset esimerkki I.1:lle.

Esimerkki II

4-Amino-oksi-2-butenyli- α -syklodekstriini hydrokloridi
(II)

5

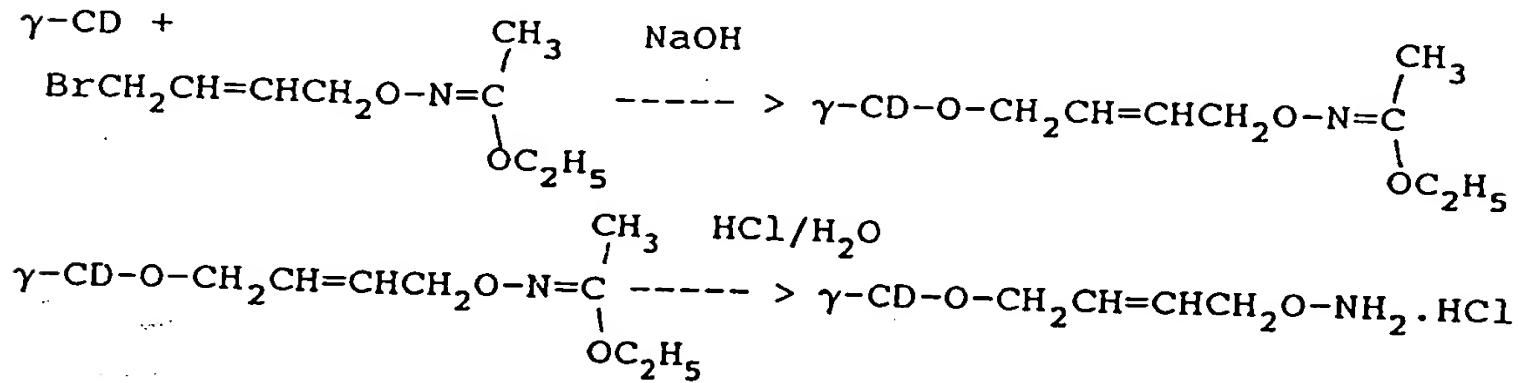


15 2,8 g (12 mmoolia) 1-etoksietylideeniamino-oksi-4-bromo-
buteeni-2:a lisättiin liuokseen, jossa oli 1,96 g (2
mmoolia) α -syklodekstriiniä (Sigma) 18,9 ml:ssa vettä ja
1,1 ml:ssa 10 M NaOH. Seosta kuumennettiin typpi-ilmake-
hässä kiehuvalta vesihautteella voimakkaasti sekoittaen,
kunnes pH muuttui neutraaliksi (tavallisesti 60-90 mi-
nuuttia). Jäähdytettäessä erottuva öljy pestiin kylmällä
vedellä ja liuotettiin 50 ml:aan i-propanolia, jonka jäl-
keen lisättiin 4 ml 5,0 M HCl. Inkuboinnin (30 minuuttia,
37°C) jälkeen neste dekantoitiin ja jäähnösöljy kiteytet-
tiin i-propanolilla. Sakka suodatettiin, pestiin abso-
luuttisella i-propanolilla ja kuivattiin P_2O_5 /KOH:n päällä
vakuumissa, jolloin saatiin 2,21 g (69% saanto) yhdistet-
tä II. Amino-oksiryhmien määrä määritettynä kuten edellä
oli 3,25 mmoolia/g. NMR (Jeol-400, DMSO-d₆):

Esimerkki III

4-Amino-oksi-2-butenyyli- γ -syklodekstriini hydrokloridi
(III)

5



10

3,54 g (16 mmoolia) 1-etoksietylideeniamino-oksi-4-bromobuteeni-2:a lisättiin liuokseen, jossa oli 2,6 g (2 mmoolia) γ -syklodekstriiniä (Fluka) 18,5 ml:ssa vettä ja 1,5 ml:ssa 10 M NaOH, ja seosta kuumennettiin typpi-ilma-kehässä kiehuvalla vesihautteella voimakkaasti sekoittaan kunnes pH muuttui neutraaliksi (tavallisesti 60-90 minuuttia). Jäähytettäässä erottuva öljy pestiin kylmällä vedellä ja liuotettiin 50 ml:aan i-propanolia, jonka jälkeen lisättiin 4 ml 5,0 M HCl. Inkubaation (30 minuuttia, 20°C) jälkeen neste dekantoitiin ja jäähöökseenä oleva öljy kiteytettiin i-propanolilla. Sakka suodatettiin ja pestiin abs. i-propanolilla ja kuivattiin P_2O_5 /KOH:n päällä vakuumissa. Saatiin 3,76 g (95% saanto) yhdistettä III. Amino-oksiryhmien määräksi määritetyänä kuten edellä saatuiin 2,86 mmoolia/g. NMR (Jeol-400, DMSO- d_6):

15

20

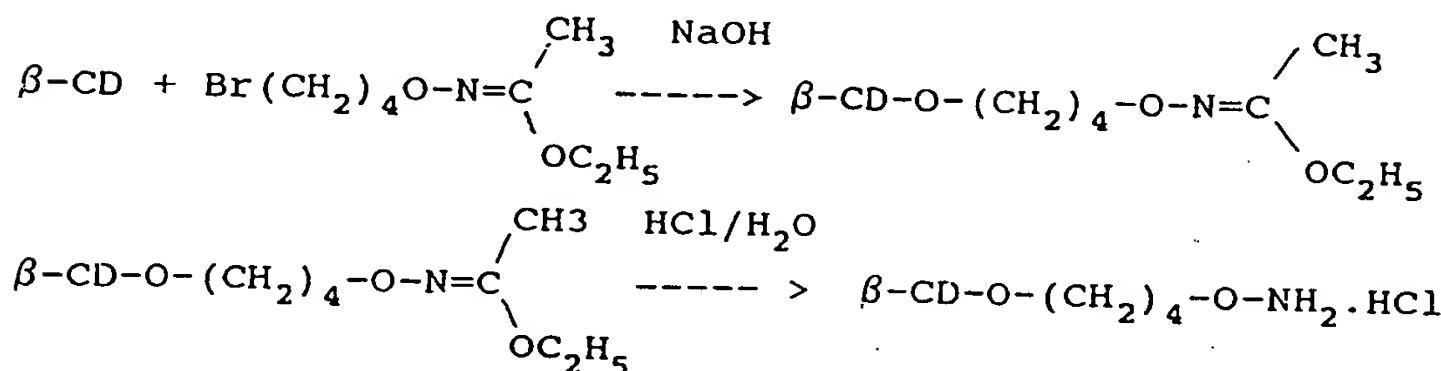
25

30

Esimerkki IV

4-Amino-oksibutyyli- β -syklodekstriini hydrokloridi (IV)

5



10

3,1 g (14 mmoolia) 1-etoksietylideniamino-oksibutyylibromidia (Nedospasov A.A. ja Khomutov R.M. (1976) Izv. AN SSSR Ser. Khim. (venäjänkielinen), No.9, ss. 2113-2115) lisättiin liuokseen, jossa oli 2,26 g (2 mmoolia) β -syklodekstriiniä seoksessa, jossa oli 18,7 ml vettä, 0,21 g (1,4 mmoolia) NaI ja 1,3 ml 10 M NaOH. Seosta kuumennettiin voimakkaasti sekoittaen typpi-ilmakehässä kiehuvalla vesihautella kunnes pH muuttui neutraaliksi (12-18 tuntia). Jäähytettäessä erottuva öljy pestiin kylmällä vedellä ja liuotettiin 50 ml:aan i-propanolia. Tähän liuokseen lisättiin 4 ml 5 M HCl:a, inkuboitiin 30 minuuttia 20°C:ssa, liuos dekantoitiin ja jäänösöljy kiteytettiin abs. i-propanolilla. Sakka suodatettiin ja pestiin abs. i-propanolilla sekä kuivattiin P_2O_5 /KOH:n päällä vakuumissa. Saatiin 1,66 g (58% saanto) yhdistettä IV. Amino-oksiryhmien määrä määritettyä kuten edellä oli 2,20 mmolia/g. NMR (Jeol-400, DMSO- d_6): 10,99 (m, H_2N-O-), 4,84 (m, $C_1\text{-H}$), 4,02 (m, $H_2NO-\text{CH}_2-$), 3,76-3,38 (mm, $C_3\text{-H}$, $C_6\text{-H}$, $C_5\text{-H}$, $C_2\text{-H}$, $C_4\text{-H}$), 1,62 (m, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$). NMR (Jeol-400, D_2O): 4,92 (m, $C_1\text{-H}$), 3,95 (m, $H_2NO-\text{CH}_2-$), 3,71-3,45 (mm, $C_3\text{-H}$, $C_6\text{-H}$, $C_5\text{-H}$, $C_2\text{-H}$, $C_4\text{-H}$), 1,59 (m, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$).

15

20

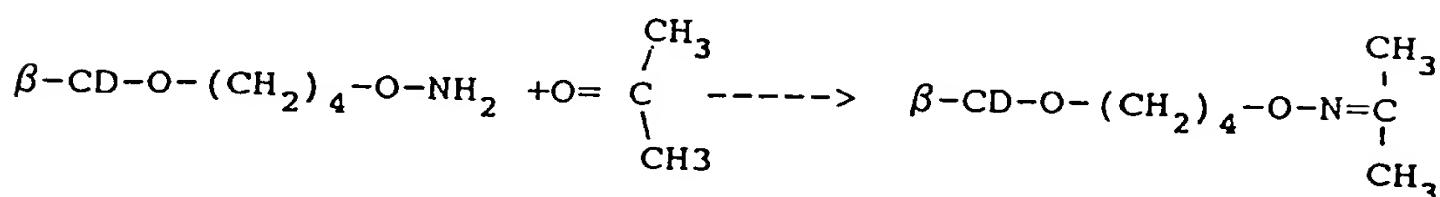
25

30

Esimerkki V

4-Amino-oksibutylyli-β-syklodekstriinin asetoksiimi (V)

5



10

Liuokseen, jossa oli 1,5 g yhdistettä (IV) 15 ml:ssa H₂O-asetoniseosta (1:1 til/til) lisättiin laimennettua ammoniakin vesiliuosta niin että saatiin liuoksen pH:ksi 5-6. Tämän jälkeen reaktioseosta inkuboitiin 2 tuntia 20°C:ssa. Kuivaksi haihdutettu jäähnös käsiteltiin vedellä. Puoli-kiinteä tuote erotettiin ja kiteytettiin kahdesti vedestä. Sakka suodatettiin sekä kuivattiin P₂O₅/KOH:n päällä vakuumissa. Saatiin 1,1 g (7% saanto) yhdistettä (V). NMR (Jeol-400, DMSO-d₆): 4,83 (m, C₁-H), 3,92 (m, =NO-CH₂-), 3,75-3,22 (m, C₃-H, C₆-H, C₅-H, C₂-H, C₄-H), 1,77 (m, (CH₃)₂C=), 1,59 (m, -CH₂-CH₂-).

15

20

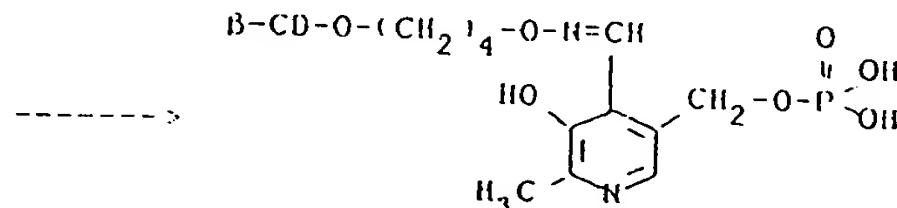
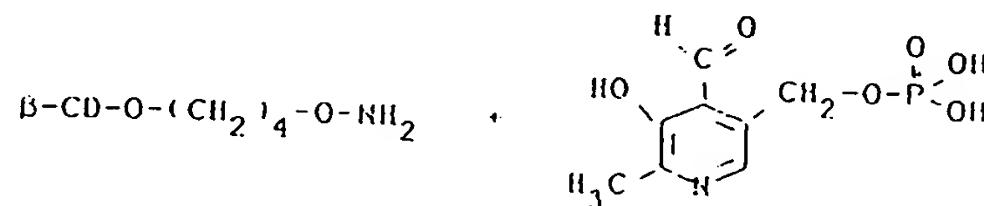
Esimerkki VI

4-Amino-oksibutylyli-β-syklodekstriinin pyridoksaali-5'-fosfaattioksiimi (VI)

25

30

35



Liuokseen, jossa oli 10,6 mg pyridoksaali-5'-fosfaattia

(Merck) 1,24 ml:ssa 0,1 N NaOD D₂O:ssa, lisättiin 20 mg yhdistettä (IV) ja reaktioseosta inkuboitiin 2 tuntia 20°C:ssa. Saatiin yhdistettä (VI) lähes kvantitatiivisella saannolla. NMR (Jeol-400, D₂O): 8,39 (m, H-C=N-O-), 7,70 (m, α-H), 4,85 (m, C₁-H), 4,74 (m, -CH₂-O-P-), 4,33 (m, H₂NO-CH₂-), 3,72-3,32 (m, C₃-H, C₆-H, C₅-H, C₂-H, C₄-H), 2,58 (m, α-CH₃), 1,58 (m, -CH₂-CH₂-).

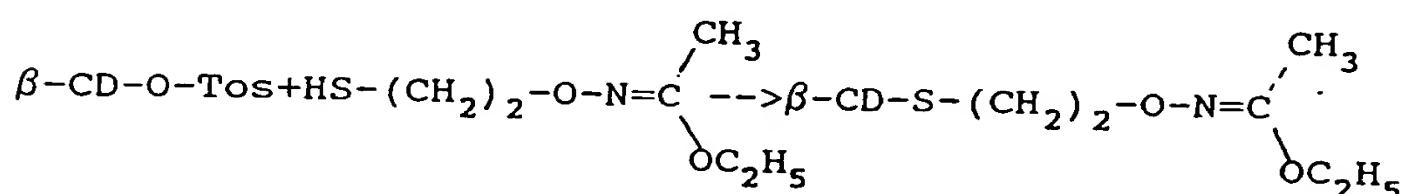
5

10

Esimerkki VII

Mono-6-(2-etoksietylideniamino-oksietyyli)tio-6-deoksi-
β-cyclodextrin (VII)

15



20

Liuokseen, jossa oli 0,74 g (4,5 mmoolia) 2-etoksietylideniamino-oksietyyliimerkaptaania (Khomutov A.R. ja Khomutov R.M. (1986) Bioorg.Khim.(Russ) v.12, No 12, ss. 1662-1674) 2,0 ml:ssa abs. MeOH, lisättiin 2,22 ml 2 M MeONa/MeOH. Liuos hahdutettiin vakuumissa kuiviin ja jäähnös liuotettiin seokseen, jossa oli 9,5 ml abs. DMSO ja 0,5 ml MeOH, jonka jälkeen seos lisättiin liuokseen, jossa oli 1,95 g (1,5 mmoolia) mono-6-O-tosyyli-β-syklo-dekstriiniä (Matsui Y. ja Okimoto A. (1978) Bull. Chem. Soc. (Japan) v. 51, No.10, ss.3030-3034) 15 ml:ssa abs. DMSO:a. Seoksen annettiin reagoida 8 h 20°C:ssa, jonka jälkeen lisättiin 1,2 ml 2 M AcOH DMSO:ssa ja liuos hahdutettiin kuiviin vakuumissa. Jäljellejäävä öljy muuttui kiinteäksi vedellä käsiteltääessä. Sakka suodattiin, pestiin kylmällä vedellä, uudelleenkiteytettiin kahdesti vedestä ja kuivattiin vakuumissa P₂O₅/KOH:n pääällä. Saatiin 1,3 g (saanto 67%) yhdistettä VII. NMR (Jeol-400, DMSO-d₆): 4,86 (m, C₁-H), 3,97 (q, CH₃-CH₂-O-), 3,94 (t, =NO-CH₂-), 3,79-3,33 (mm, C₃-H, C₆-H, C₅-H, C₂-H,

25

30

35

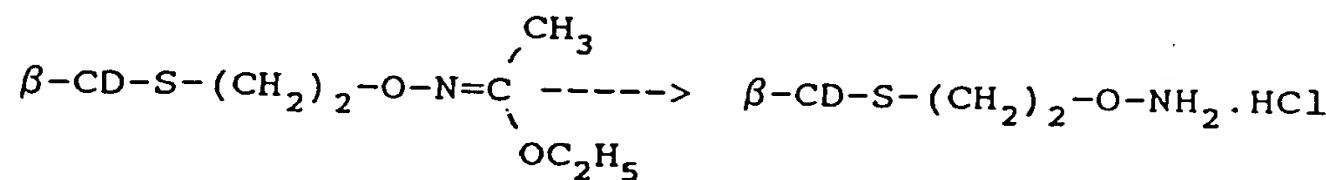
$\text{C}_4\text{-H}$), 2,79 (m, - $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S-}$), 1,87 (s, $\text{CH}_3\text{-}$), 1,23 (t, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-}$).

Esimerkki VIII

5

Mono-6-(2-amino-oxsietyyli)tio-6-deoksi- β -syklodekstriini hydrokloridi (VIII)

10



Yhdistettä VII (1,25 g, 1,0 mmoolia) suspendoitiin 20 ml:aan 1 M HCl:a. Lämmitys 50°C:een antoi kirkkaan liuoksen, joka haihdutettiin kuiviin vakuumissa. Jäännöksenä saatava öljy kiinteytyi käsiteltäessä abs. i-propanolilla. Sakka suodatettiin, pestiin abs. i-propanolilla ja kuivattiin $\text{P}_2\text{O}_5/\text{KOH}$:n pääällä vakuumissa, saatiin 0,80 g (65% saanto) yhdistettä (VIII). Amino-oksiryhmien määrä määritettyä kuten edellä oli 0,88 mmoolia/g. NMR (Jeol-400, DMSO- d_6): 4,85 (m, $\text{C}_1\text{-H}$), 4,12 (t, $\text{H}_2\text{NO-CH}_2\text{-}$), 3,82-3,33 (mm, $\text{C}_3\text{-H}$, $\text{C}_6\text{-H}$, $\text{C}_5\text{-H}$, $\text{C}_2\text{-H}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 2,86 (m, - $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S-}$).

20

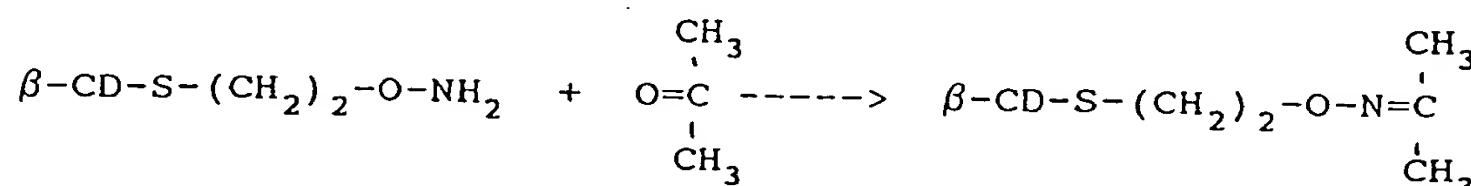
25

Esimerkki IX

30

Mono-6-(2-amino-oxsietyyli)tio-6-deoksi- β -syklodekstriinin asetoksiimi (IX)

35



Liuokseen, jossa oli 0,62 g (0,5 mmoolia) yhdistettä (VIII) 8,0 ml:ssa H_2O -asetoni seosta (1:1, til/til), li-

sättiin laimennettua ammoniakin vesiliuosta niin että saatiin pH 5-6 ja reaktioseosta inkuboitiin 2 h 20°C:ssa. Hoidutettiin kuiviin tyhjässä, ja jäähnös kiteytettiin kahdesti vedestä. Sakka suodatettiin ja kuivattiin vakuumissa P₂O₅/KOH:n pääällä. Saatiin 0,5 g (80% saanto) yhdistettä IX. NMR (Jeol-400, DMSO-d₆): 4,85 (m, C₁-H, 4,04 (t, =NO-CH₂-), 3,79-3,36 (mm, C₃-H, C₆-H, C₅-H, C₂-H, C₄-H), 2,77 (m, -CH₂-CH₂-S-), 1,80 (d, CH₃-).

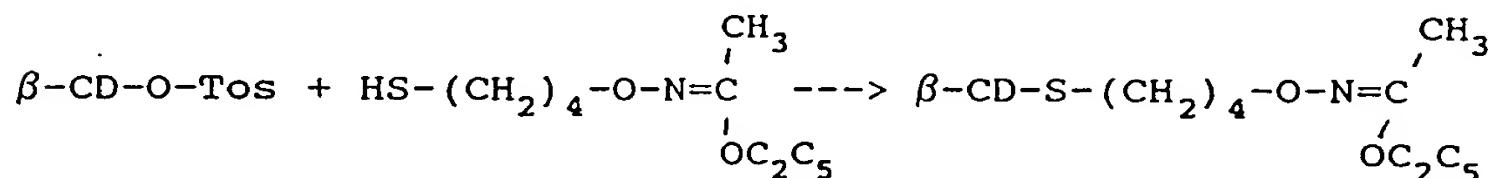
5

10

Esimerkki X

Mono-6-(4-etoksietylideniamino-oksibutyyli)tio-6-deoksi-
β-syklolekstriini (X)

15



20

Mono-6-(4-etoksietylideniamino-oksibutyyli)tio-6-deoksi-β-syklolekstriini saatiin kuten on kuvattu yhdisteelle (VII) lähtien 1,95 g:sta (1,5 mmoolia) mono-6-O-tosyyli-β-syklolekstriiniä ja 0,85 g:sta (4,5 mmoolia) 4-etoksietylideniamino-oksietyyliimerkaptaania (Nedospasov A.A. ja Khomutov R.M. (1976) Izv. AN SSSR Ser Khim. (venäjänkielinen), No. 9, ss. 2113-2115), jolloin saatiin 1,56 g (80% saanto) yhdistettä X. NMR (Jeol-400, DMSO-d₆): 4,84 (m, C₁-H), 3,95 (q, CH₃-CH₂-O-), 3,80 (t, =NO-CH₂-), 3,75-3,31 (mm, C₃-H, C₆-H, C₅-H, C₂-H, C₄-H), 2,68 (m, -CH₂-CH₂-S-), 1,87 (d, CH₃-), 1,56 (m, -CH₂-CH₂-), 1,23 (t, CH₃-CH₂-O-).

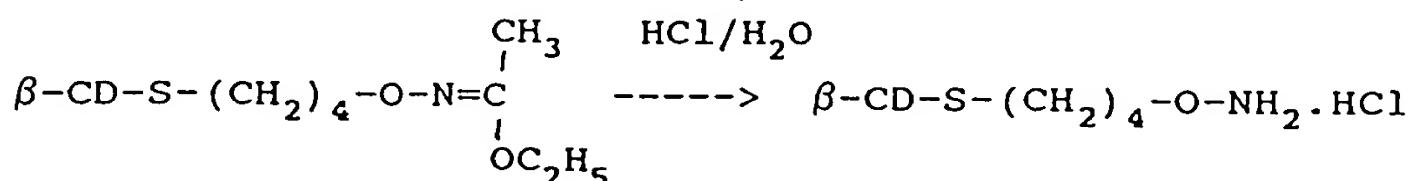
25

30

Esimerkki XI

Mono-6-(4-amino-oksibutylyli)tio-6-deoksi- β -syklodekstrii-nin hydrokloridi (XI)

5



10

Mono-6-(4-amino-oksibutylyli)tio-6-deoksi- β -syklodekstrii-nin hydrokloridi saatiin kuten on kuvattu edellä yhdisteelle (VIII) lähtien 1,3 g:sta (1,0 mmoolia) yhdistettää X ja saatiin 1,0 g (75% saanto) yhdistettää (XI). NMR (Jeol-400, DMSO-d₆): 10,85 (m, H₂NO-), 4,83 (m, C₁-H), 3,99 (m, H₂NO-CH₂-), 3,63-3,31 (mm, C₃-H, C₅-H, C₅-H, C₂-H, C₄-H), 1,59 (m, -CH₂-CH₂-).

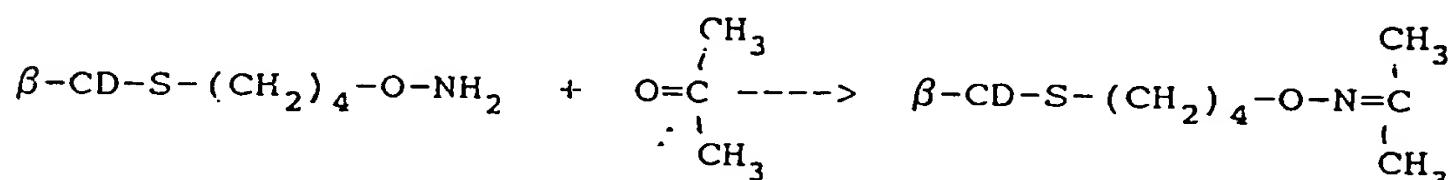
15

Esimerkki XII

20

Mono-6-(2-amino-oksibutylyli)tio-6-deoksi- β -syklodekstrii-nin asetoksiimi (XII)

25



30

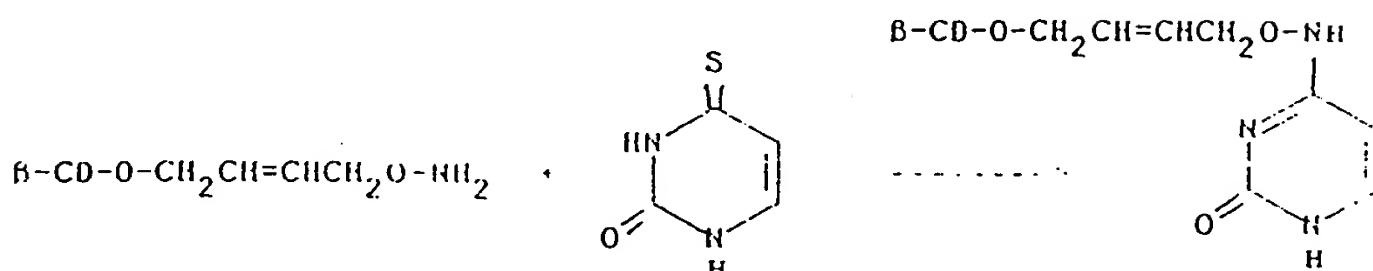
Mono-6-(2-amino-oksibutylyli)tio-6-deoksi- β -syklodekstrii-nin asetoksiimi saatiin kuten on kuvattu yhdisteelle IX lähtien 0,7 g:sta yhdistettää XI ja saatiin 0,55 g (78% saanto) yhdistettää XII. NMR (Jeol-400, DMSO-d₆): 4,82 (m, C₁-H), 3,89 (t, =NO-CH₂-), 3,61-3,32 (mm, C₃-H, C₆-H, C₅-H, C₂-H, C₄-H), 2,92 (m, -CH₂-CH₂-S-), 1,78 (d, CH₃-), 1,52 (m, -CH₂-CH₂-).

35

Esimerkki XIII

Yhdisteen I reaktio 4-tiourasiilin kanssa

5



10

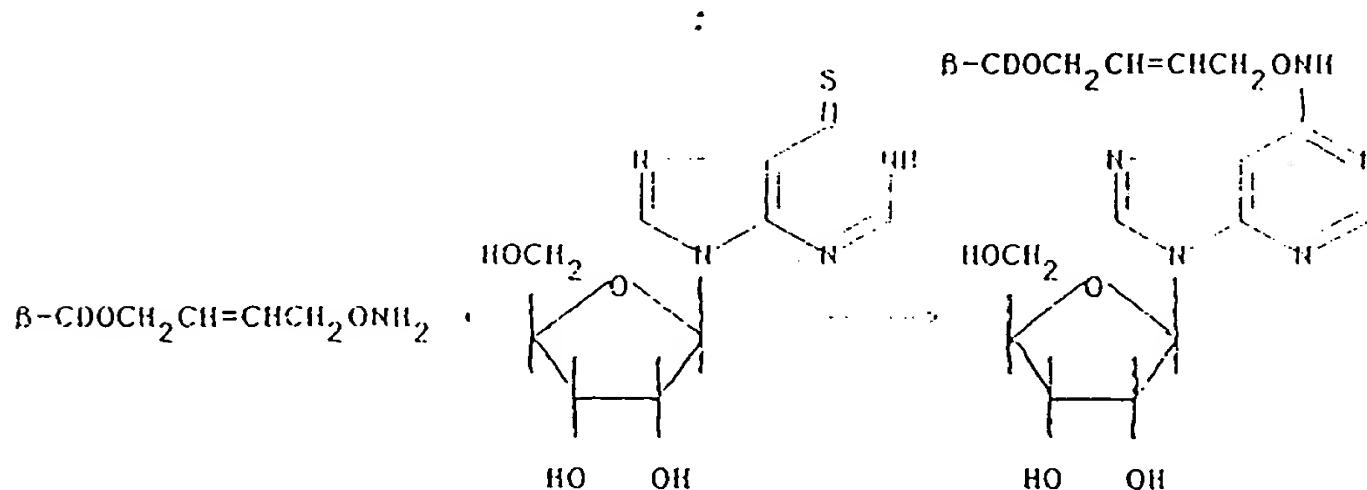
4-tiourasiilin (Lachema, Brno, Tsekkoslovakia) 1 mM vesi-
liuosta inkuboitiin 20°C:ssa 0,1 M 4-amino-oksi-2-butenyyli-
β-CD:n (I) liuoksen kanssa neutraalissa pH:ssa. UV-spekt-
rejä mitattiin tietyin aikavälein käyttääen 1 mm:n optista
15 kulkupituutta (kuva 1a). Tätä reaktiota verrattiin 4-tio-
urasiilin reaktioon 1-amino-oksibutaanin kanssa samoissa
reaktio-olosuhteissa (kuva 1 b). Tulokset osoittavat mer-
kittävästi suurempaa reaktionopeutta amino-oksi-2-bu-
tenyyli-β-CD:n kanssa.

20

Esimerkki XIV

Yhdisteen I reaktio 6-merkaptopuriiniribosidin kanssa

25



30

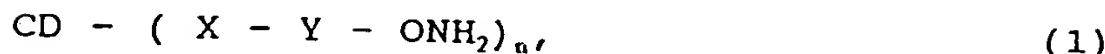
35

6-Merkaptopuriiniribosidin (Sigma Chem. Co. USA) 1 mM vesi-
liuosta inkuboitiin 20°C:ssa 0,1 M 4-amino-oksi-2-butenyy-
li- β -CD:n (I) kanssa. UV-spektrejä mitattiin tietyin ai-
kavälein kyveteissä optisen kulkupituuden ollessa 1 mm
(kuva 2 a). Samanlainen reaktio 1-amino-oksibutaanin
kanssa (kuva 2b) osoitti, että CD-johdannaisella on huo-
mattavasti suurempi reaktionopeus.

PATENTTIVAATIMUKSET

1. Kaavan 1 mukaiset amino-oksi-syklodekstriinin johdanaiset

5



missä CD on mono- tai polydeoksi α -, β - tai γ -syklodekstriini, jossa on amino-oksifunktion sisältävä ryhmä $(X-Y-\text{ONH}_2)$ 6-, 3- ja/tai 2 asemassa ja joka voi mahdollisesti sisältää myös muita kuin $(X-Y-\text{ONH}_2)$ -substituentin 6-, 3- ja/tai 2-asemassa, ja missä Y on yhdistävä ryhmä (linkkeri) amino-oksiryhmän ja mono- tai polydeoksi-CD-ryhmän välillä,

15 X on funktionaalinen ryhmä tai atomi, joka tarvitaan sitomaan linkkeri Y ja deoksi-CD-ryhmä, tai Y on suora sidos kun X on suora sidos,
ja n on ≥ 1 mutta ≤ 24 , 21 ja 18 α -, β - tai vastaavasti γ -syklodekstriinille, samoin kuin niiden suojudatun amino-oksiryhmän sisältävät johdannaiset, erityisesti etoksietylideenisuojatut amino-oksi- ja asetonioksiimijohdannaiset.

25 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen johdannainen, tunnettu siitä, että Y ja X ovat molemmat suoria sidoksia.

30 3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen johdannainen, tunnettu siitä, että yksi tai useampi primäärisistä hydroksiryhmistä α -, β - tai γ -CD:n 6-asemassa on substituoitu fragmentilla $X-Y-\text{ONH}_2$, missä X ja Y merkitsevät samaa kuin patenttivaatimuksessa 1.

35 4. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 1 tai 3 mukainen johdannainen, tunnettu siitä, että Y on lineaarinen tai haarautunut alkyleeni, alkenyleeni, jossa on yksi tai useampi kaksoissidos joko isoloituna tai konjugoituna, alkynyleeni, jossa on yksi tai useampi kolmoissidos, joka

voi olla isoloitu tai konjugoitu, tai aryleeni- tai aryl-alkyleenifragmentti, missä aryyli voi olla substituoitu tai substituoimaton, jolloin alkyleeni-, alkenyleeni- ja alkynyleenifragmentit voivat olla lineaarisia tai haaraavatuneita ja edullisesti sisältävät 2-12 C-atomia ketjussa, ja yksi tai useampi ketjun jäsenistä (metyleeniryhmistä) voi olla korvattu ryhmällä -NH-, =N-O-, -O-, -S-, -S-S-, -C(O)NH-, -C(O)O-, -OP(O)(OH)O-, -S(O)-, -SO₂-, -CHR-, missä R on mieluiten alkyyli, aryyli, -OR', -NH₂, -NHR', 10 -NR'₂, -OH, -COOH, tai -ONH₂-ryhmä ja missä R' on alkyyli, aryyli tai asyyli.

5. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1, 3 tai 4 mukainen johdannainen, tunnettu siitä, että X on -O-, -S-, -NH-, 15 -NR"-, -OCO-, -NH-O-, =NO-, -NHC(O)-, -OP(O)(OH), -R"C=NO-, missä R" on lineaarinen tai haarautunut alempi alkyyli.

6. Patenttivaatimusten 4 tai 5 mukainen johdannainen, 20 tunnettu siitä, että Y on alkyleeni sisältäen 2-12 C-atomia, jolloin yksi tai useampi ketjun jäsenistä voi olla korvattu -NH-, =NH-, -O-, -S-, -C(O)NH-, -C(O)O, tai CHR₁-ryhmillä, missä R₁ on metyyli, etyyli tai propyyli ja X on -O-, -S-, -NH-, -OC(O)- tai -NH-C(O)-.

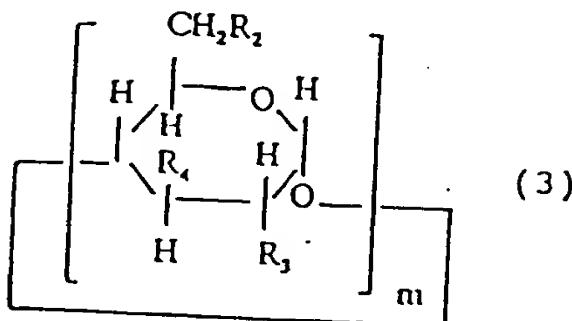
25 7. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1-6 mukainen johdannainen, tunnettu siitä, että yksi tai useampi hydroksiryhmistä 6-, 3- ja/tai 2-asemassa on substituoitu esim. H₂N-, HS-, -COOH-, alkoksi-, kuten C₁-C₆-alkoksi-, aryylioksi-, missä aryyli on edullisesti fenyli, bentsyyli tai tolyyli, tai asyylioksiryhmillä, asyylin ollessa edullisesti peräisin C₁-C₆-karboksyli- tai bentsoehaposta, ja missä alkyyli-, aryyli-, ja asyylioksi voivat sisältää lisäksi funktonaalisia ryhmiä kuten H₂N-, HS-, 30 -COOH, jne. rakenteessaan, kuten sivuketjussa tai aro- maattisessa renkaassa.

8. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 tai 3 mukaisen kaavan 1 yhdisteen valmistamiseksi, missä X on O, tunnettu siitä, että,

a) kaavan (3) mukainen α -, β - tai γ -CD

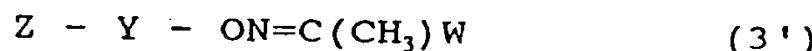
5

10



missä R_2 , R_3 , ja R_4 ovat toisistaan riippumatta hydroksyyliryhmiä tai patenttivaatimuksessa 7 määriteltyjä substituentteja kuten substituoimaton alkoksi, kuten C_1-C_6 -alkoksi, tai aryylioksi kuten fenyyli-, bentsyyli-, tolyyli- tai asyylioksi, joissa substituenteissa funktioaaliset ryhmät, silloin kun niitä esiintyy, ovat tarvittaessa suojattuina, jolloin ainakin yksi asemista 6, 3 ja/tai 2 sisältää hydroksiryhmän, edullisesti 6-hydroksiryhmän, alkyloidaan kaavan (3') mukaisen yhdisteen kanssa:

25

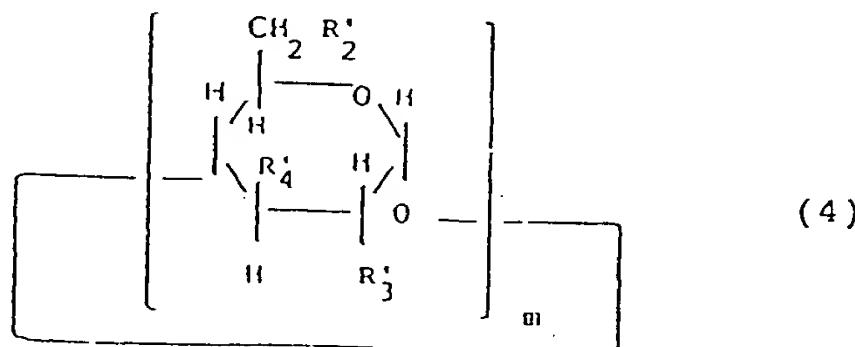


30

missä W tarkoittaa ryhmää $-OC_2H_5$ tai $-CH_3$, m ja Y ovat kuitenkin määritelty patenttivaatimuksissa 1 tai 3, ja Z on reaktiivinen ryhmä, edullisesti Cl, Br, I, tosyyli, mesyyli tai epoksiryhmä, ja mahdollisesti poistetaan suojaryhma(t), tai

b) alkyloidaan kaavan (4) mukainen CD-johdannainen

35



missä R'_2 , R'_3 , R'_4 ovat hydroksi tai aktivoitu ryhmä kuten tosyyli, mesyyli, halogeeni, esteri, epoksidi, erityisesti tosyyli tai halogeeni, mahdollisesti sitoutuneena linkkeriryhmän, kuten alkyleenin, välityksellä, tai substituentti kuten on määritelty patenttivaatimuksessa 7, tarvittaessa suojatussa muodossa, jolloin CD-johdannainen sisältää ainakin yhden sanotuista aktivoiduista ryhmistä, kaavan (4') mukaisen yhdisteen kanssa

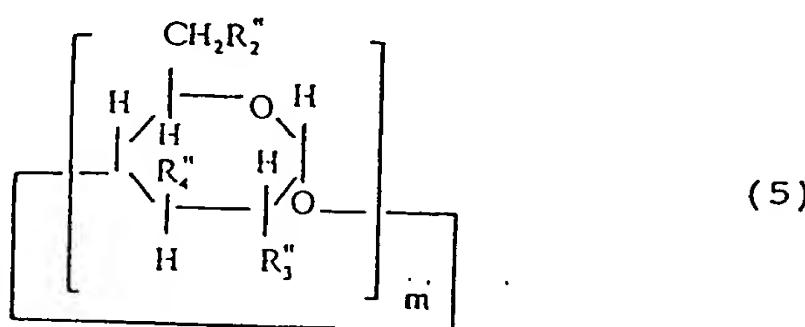
10



missä X ja Y on määritelty kuten patenttivaatimuksessa 1, tai vastaavasti 4 ja 3, ja edullisesti X on S tai HN-fragmentti ja Y:llä on patenttivaatimuksessa 6 esitetty merkitys, ja W on määritelty kuten edellä, ja mahdollisesti poistetaan suojaryhmä(t), tai

c) kaavan (5) mukainen CD-johdannainen

20



25

missä ainakin yksi ryhmistä R''_2 , R''_3 , ja R''_4 tarkoittaa tioli-, amino-, karboksi- jne. ryhmää mahdollisesti liittyneenä suoraan deoksi-CD-renkaaseen, tai alkyleenioksi- tai asyylioksiryhmiä, jotka sisältävät ainakin yhden tioli-, amino-, karboksi-, jne. ryhmän tai niiden johdannaisen ja jäljelle jäävät ryhmät ovat hydroksiryhmiä tai niillä on substituenteille patenttivaatimuksessa 7 annettu merkitys, tarvittaessa suojatussa muodossa, tyypillisesti ovat substituoimatona alkoksi, aryylioksi tai asyylioksi, modifioidaan sopivan amino-oksisuojatun, kaavan (3') mukaisen funkcionaaliseksi substituoidun hydroksyy-

liamiinin kanssa, jonka jälkeen mahdollisesti poistetaan suojaava(t) ryhmä(t), tai

5 d) kaavan (5) CD-johdannainen, joka sisältää yhden tai useamman keto- tai aldehydiryhän mahdollisesti liittyneenä linkkeriryhmän välityksellä, saatetaan reagoimaan kaavan (5') mukaisten ω,ω' -bisamino-oksialkaanien kanssa:



10

missä t on 2-12 ja missä yksi metyleeniryhmistä voi olla substituoitu happi- tai rikkiatomilla, tai -NH- tai -S-S- ryhmillä, ja mahdollisesti poistetaan suojaryhmä.

15 9. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1-7 mukaisen CD-johdannaisen käyttö oksiimien valmistamiseksi ketonien tai aldehydien kanssa, amino-oksi-CD:n nukleotidi- ja nukleosidipyrimidiini- tai -purimidinijohdannaisten valmistamiseksi tai CD-inkluusiokompleksien valmistamiseksi vierrasmolekyylin kanssa.

20

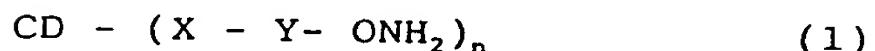
10. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1-7 mukaisen amino-oksi-CD:n oksiimi synteettisten tai luonnossa esiintyvien aldehydien tai ketonien kanssa.

25

11. Amino-oksi-CD:n nukleotidi- ja nukleosidipyrimidiinien ja -puriinien johdannaiset, missä amino-oksiryhmä on liittyneenä heterosykliseen renkaaseen edullisimmin pyrimidiinin C-4:n ja puriinin C-6:n välityksellä, ja missä pyrimidiini ja puriini edullisimmin ovat sytosiini tai adeniini sellaisenaan tai vastaavina johdannaisinaan.

(57) Tiivistelmä

Keksintö koskee uusia amino-oksisyklodekstriini johdannaisia, joilla on kaava



missä

CD on mono- tai polydeoksi α -, β - tai γ -syklodekstriini, jonka 6-, 3- ja/tai 2-asemassa on amino-oksiryhmän sisältävä ryhmä ja joka mahdollisesti sisältää myös muita substituentteja kuin ryhmän $(X-Y-\text{ONH}_2)$,

Y on yhdistävä ryhmä amino-oksiryhmän ja mono- tai polydeoksi-CD-ryhmän välillä,

X on funktioaalinen ryhmä tai atomi, joka tarvitaan yhdistämään linkkeri Y ja deoksi-CD-ryhmä, tai Y on suora sidos kun X on suora sidos,

ja n on ≥ 1 , mutta ≤ 24 , 21 ja 18 α -, β - ja vastaavasti γ -syklodekstriinille,

niiden suojaattuja amino-oksijohdannaisia, samoin kuin menetelmiä niiden valmistamiseksi ja käyttämiseksi.

A

L5
1/4

1,5

1,0

0,5

0

24

96

250

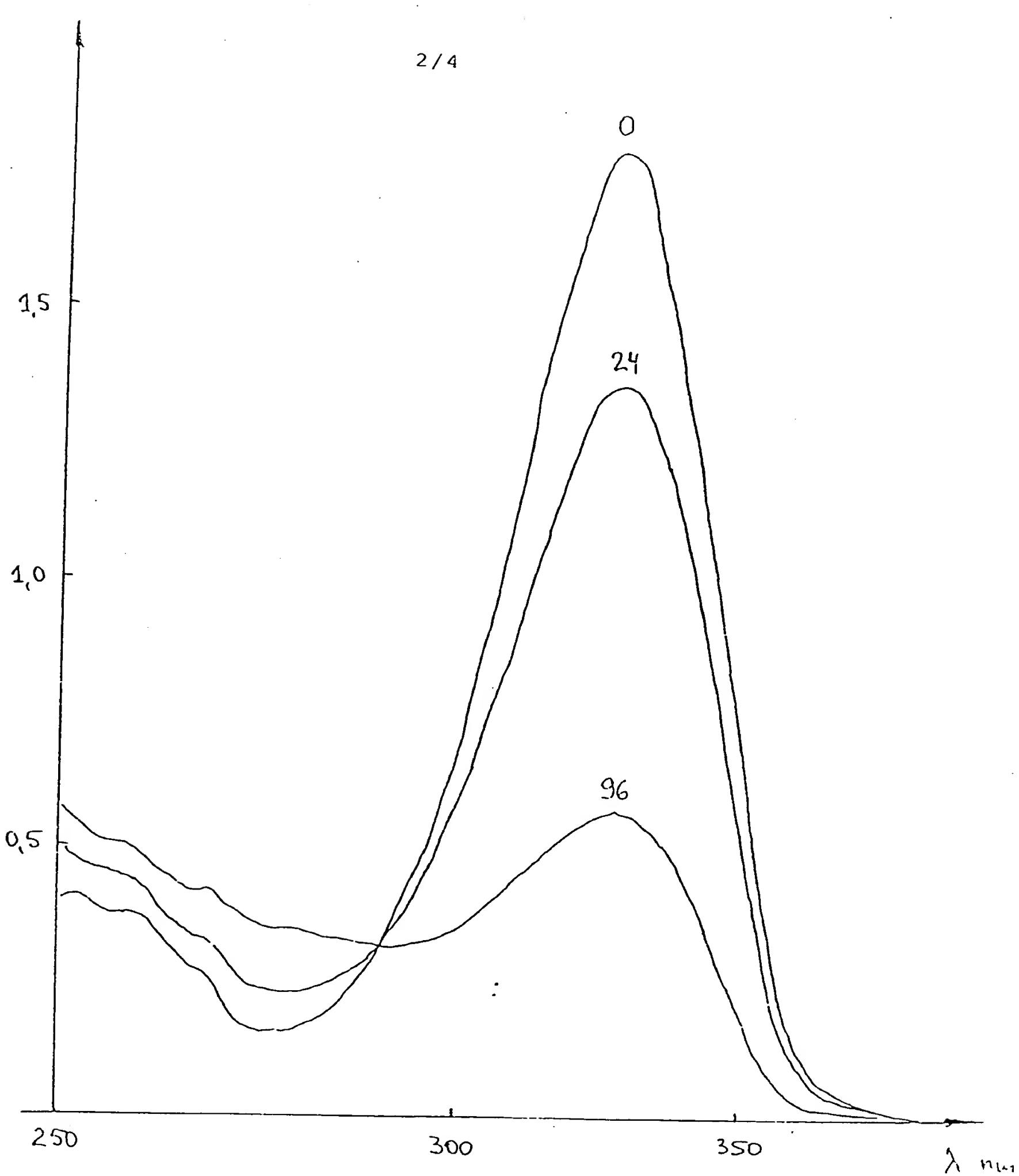
300

350

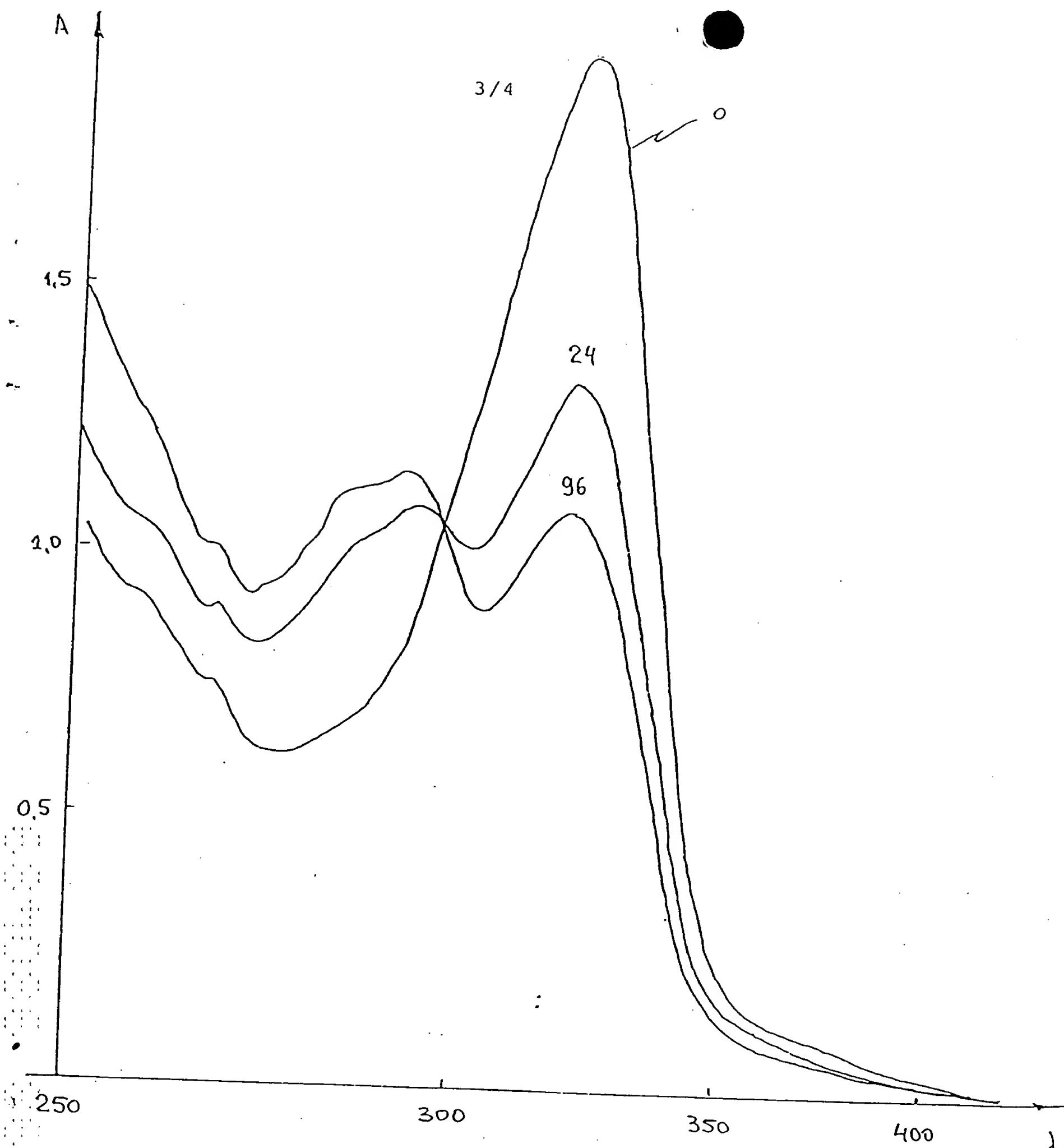
400

λ, nm

Kuva 1a UV-spektrit reaktioseoksesta, jossa oli 10^{-3} M 4-tiourasiili 4-amino-oxi-2-butenyyli- β -syklodekstriinin (I) (valmistettu esimerkin I. 2 mukaisesti) $0,1 \text{ M}$ liuoksessa ($\text{pH} = 7,0$), mitattuna tietyin aikavälein 20°C :ssa. Optisen tien pituus oli 1 mm. Luvut käyrien yläpuolella osoittavat inkubaatioaikaa tunteina.



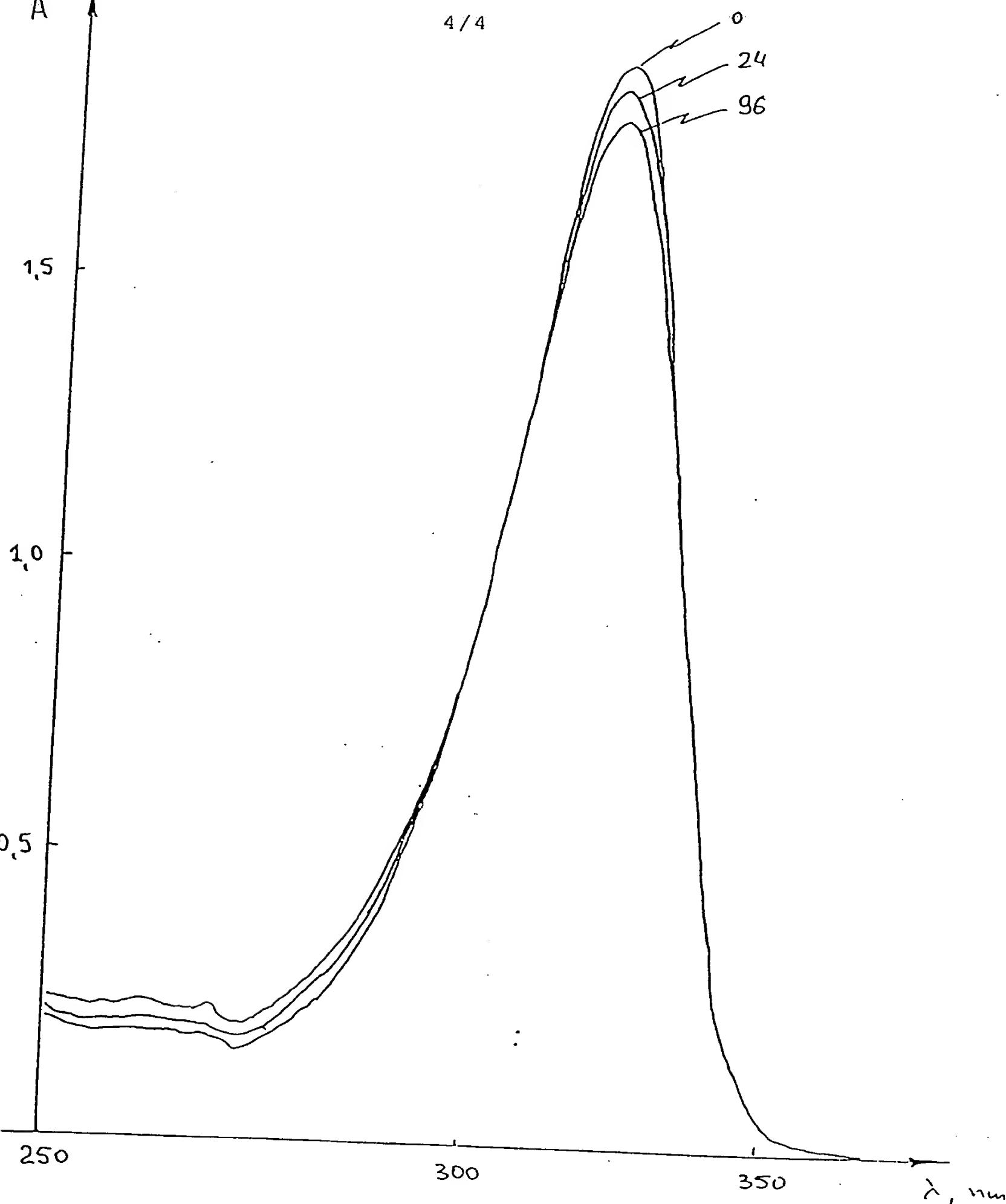
Kuva 1b UV-spektrit reaktioseoksesta, jossa oli 10^{-3} M 4-tiourasiili 1-amino-oksibutaanin 0,1 M liuoksessa ($\text{pH} = 7,0$), mitattuna tietyin aikavälein 20°C :ssa. Optisen tien pituus oli 1 mm. Luvut käyrien yläpuolella osoittavat inkubaatioaikaa tunteina.



Kuva 2a UV-spektrit reaktioseoksesta, jossa oli 10^{-3} M 6-merkaptopuriiniribosidi 4-amino-oxi-2-butenyyli- β -syklo-dekstriinin (I) (valmistettu kuten esimerkissä I.2) 0,1 M liuoksessa, mitattuna tietyin aikavälein 20°C:ssa. Optisen tien pituus oli 1 mm. Luvut käyrien yläpuolella osoittavat inkubaatioaikaa tunteina.

A

4 / 4



Kuva 2b UV-spektrit reaktioseoksesta, jossa oli 10^{-3} M 6-merkaptopuriinribosidi 1-amino-oksibutaanin 0,1 M liuoksessa ($\text{pH} = 7,0$), mitattuna tietyin aikavälein 20°C :ssa. Optisen tien pituus oli 1 mm. Luvut käyrien yläpuolella osoittavat inkubaatioaikaa tunteina.